dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Julho de 2015
Ano 15 - Número 180

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 1, n. 3 (julho/agosto 2015) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

O Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas

posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

Sérgio Henrique Ferreira - Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP* - Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática - E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Edição Científica

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento - Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB - Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor - E-mail: pbarboni@usp.br

Assessoria Clínica

Serguey Malaquias de Almeida - Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência

médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento. - E-mail: serguey@usp.br

Assistência na Edição Científica

Ieda Regina dos Santos - Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor inflamatória - E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

José Waldik Ramon - Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas - E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- Alexandre Hashimoto Pereira Lopes - Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP- USP - Principal área de interesse: Dor e inflamação - E-mail: alexlopes@usp.br
- Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli - Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor inflamatória - E- mail: adc@usp.br
- Andreza Urba de Quadros - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor - E-mail: andrezaurba@gmail.com
- Anne Karoline Schreiber - Bióloga - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética - E-mail: anne-bio@hotmail.com
- Cássia Regina da Silva - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia - E-mail: cassiaufsm@gmail.com
- David Wilson Ferreira - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor e inflamação - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com
- Dênis Augusto Santana Reis - Biomédico, mestrando do Laboratório de Inflamação e Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Farmacologia da Dor e Inflamação - E- mail: denisaugusto@usp.br
- Djane Braz Duarte - Professora Adjunta na área de Farmacologia da Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília - Principal área de interesse: Dor e analgesia, neuropatia induzida por quimioterápicos - E-mail: djane@unb.br

Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)

- Adriele Alves Santos - graduanda em Farmácia
- Amanda de Araújo Fonseca - graduanda em Farmácia
- Anne Pâmela Moreira - graduanda em Farmácia
- Daniela Aires Cardoso - graduanda em Enfermagem
- Guilherme Guimarães da Silva - graduando em Farmácia
- Henrique Rodrigues de Oliveira - graduando em Farmácia
- Isabel Carolina de Sousa Alves - graduanda em Farmácia
- Isabel Rosa de Araujo - graduanda em Farmácia
- Joseílson Silva Ribeiro - graduando em Farmácia
- Maria Célia Laranjeira Rigonatto - graduanda em Enfermagem
- Gleidson Tavares Lima - graduando em Enfermagem e Análise e Desenvolvimentos de Sistemas - Desenvolvedor do Livro em Formato Digital
- Tatiane Sousa da Silva - mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde
- Thatiane Sandielen Lima Soares - graduanda em Farmácia
- Uda Valesca Gomes de Oliveira - graduanda em Farmácia
- Flávia Viana Santa-Cecília - Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP- USP - Principal área de interesse: Dor crônica - E-mail: flascecilia@hotmail.com
- Janetti Nogueira de Francischi - Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG -

Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor - E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- Jozi Godoy Figueiredo - Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor e inflamação - E-mail: jozigodoy@gmail.com
- Julia Risso Parisi - Fisioterapeuta, mestranda em Biociências Aplicadas a Saúde da UNIFAL-MG - Principal área de interesse: Dor crônica, dor inflamatória, analgesia - E-mail: juliaparisi@outlook.com
- Larissa Garcia Pinto - Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP - Principal área de interesse: Dor inflamatória - E-mail: larissagp@usp.br
- Mani Indiana Funez - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília - Principal área de interesse: Dor e analgesia - E-mail: mani@unb.br
- Miriam das Dores Mendes Fonseca - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor neuropática - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br
- Rafael Poloni - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM - Principal área de interesse: Dor - E-mail: rafpoloni@gmail.com
- Rafael Vercelino - Pós-Doutorando do Departamento de Físico-Química da UNICAMP - Principal área de interesse: Acupuntura no controle da dor e inflamação - E-mail: rvercelino@gmail.com
- Rangel Leal Silva - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória - E-mail: rangel.leal@usp.br

- Renato Leonardo de Freitas - Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP- USP - Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções - E-mail: defreitas.rl@gmail.com
- Wiliam Alves do Prado - Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP - Principal área de interesse: Dor - E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 180

Chamada da Edição

Caros leitores de nosso boletim, a edição 180 do Dor On Line traz em seu editorial uma interessante reflexão sobre a dor neuropática e a depressão, suas relações e implicações. Além disso, em nossos alertas trazemos como Divulgação Científica temas como uma bomba de neurotransmissores implantável; uso de escalas de dor; a memória da dor; a influência da dieta na neuropatia periférica diabética; e o que é a osteoartrose. Em nossa seção de Ciência e Tecnologia, trazemos temas como a Doença de Alzheimer e a conectividade cerebral na dor; o papel do receptor GPR84, a ação analgésica da benzbromarona, o papel da SerpinA3N de linfócitos T na dor neuropática e como realizar ensaios clínicos com fidelidade na área da dor muscular. Boa Leitura!

EDITORIAL

Dor neuropática e sua comorbidade com a depressão

Renato Leonardo de Freitas *

A dor neuropática (DN) é uma condição comum na clínica. Faz parte de várias síndromes neurológicas e representa cerca de 25% dos pacientes atendidos em grandes clínicas de dor. Estima-se que a prevalência de dor neuropática na população seja cerca de 7%-8%. A dor neuropática ocorre devido a traumas acidentais, procedimentos cirúrgicos e doenças que afetam o sistema nervoso central (SNC) ou

periférico. Os mecanismos relacionados à dor neuropática não são completamente esclarecidos, mas experimentos em animais de laboratório indicam o envolvimento da sensibilização de neurônios aferentes periféricos e centrais.

O termo comorbidade é originário do latim, sendo composto pelo prefixo "*cum*", que significa contigüidade, correlação, companhia, e pela palavra morbidade, originada de "*morbus*", que designa estado patológico ou doença. Assim, deve ser utilizado apenas para descrever a coexistência de transtornos ou doenças, não de sintomas. A dor neuropática afeta em muitas maneiras a vida do paciente; sendo assim, cada aspecto de sua vida passa a ser associado a uma resposta mal adaptada e desagradável. Mesmo que a suposta lesão inicial que leva à dor crônica pareça ser simples, os resultados e consequências desta patologia podem estar relacionados a múltiplos fatores, como sociasi, econômicos, ambientais e, principalmente, com fatores emocionais.

A depressão é a comorbidade mais comum entre dor crônica e transtornos inseridos no "O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM*)". Alguns estudos relatam uma prevalência da depressão em 80% dos pacientes com dor crônica. Esta comorbidade é complexa e os pacientes nesta situação relatam níveis mais elevados de dor do que os pacientes que não têm depressão. A depressão aumenta o comprometimento associado à dor crônica e existem relatos de que há uma probabilidade muito baixa de sucesso no tratamento da dor neuropática se a depressão não for tratada também.

Evidências sugerem que a dor crônica pode ser considerada uma condição inescapável de estresse crônico e, portanto, poderia ser responsável pela origem da depressão.

Corroborando esta sugestão, estudos tanto em animais (pré-clínicos) quanto em humanos (clínicos) demonstram que a dor neuropática afeta o eixo neuroendócrino hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), resultando em alterações comportamentais realcionadas a emoções. Outra hipótese para a depressão induzida pela dor crônica baseia-se no recrutamento de substratos neurais comuns. A proposta é que regiões específicas do SNC que são responsáveis pelo processamento da dor também estão envolvidas no processamento das emoções. Desta forma, alterações nessas estruturas induzidas pela dor afetariam o processamento das informações afetivas, resultando em desordens psiquiátricas. Dentre tais estruturas cerebrais, destacam-se o córtex cingulado anterior (CCA) e o córtex insular (CI). O CCA interliga os neurônios do córtex pré-frontal, do tálamo e do complexo amígdaloide e funciona como um relé, integrando funções cognitivas, emocionais e autonômicas exercidas por tais estruturas. Exames clínicos de neuroimagem mostram o recrutamento do CCA durante o processamento de dor e estudos pré-clínicos têm associado os neurônios do CCA à elaboração de comportamento aversivo durante experiência nociceptiva. O CI é outra área cortical de interesse, uma vez que estudos em humanos e animais têm demonstrado também o seu envolvimento em respostas de dor aguda e crônica e respostas emocionais.

De forma geral, os resultados de estudos pré-clínicos são surpreendentemente consistentes com as observações clínicas, indicando que de fato parece existir uma interação recíproca entre dor e depressão. Considerando estas evidências com abordagens multidiciplinares, estudos futuros devem começar a explorar os mecanismos neurais e moleculares subjacentes a esta relação recíproca, o que pode eventualmente levar a melhores e mais refinadas estratégias no tratamento da comorbidade entre dor neuropática e depressão.

Referências:

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd edition. Seattle (WA): International Association for the Study of Pain; 1994.
2. Koltzenburg M, Scadding J. Neuropathic pain. Curr Opin Neurol, 2001;14:641-647.
3. Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. Pain Med 2004;5:S9–27.
4. Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? Psychol Bull 1985;97:18–34.
5. Keefe FJ, Wilkins RH, Cook WA, et al. Depression, pain, and pain behavior. J Consult Clin Psychol 1986;54:665–9.
6. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? J Neuroendocrinol. 2001,13:1009–1023.
7. Vogt BA (2005): Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. Nat Rev Neurosci 6:533–544.
8. Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011): The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. Nat Rev Neurosci 12:154–167.
9. Bushnell MC, Ceko M, Low LA (2013): Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. Nat Rev Neurosci 14:502–511.
10. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC (1997): Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 277:968–971.
11. Greenspan JD, Winfield JA. Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing

the posterior insula and parietal operculum. Pain 1992,50:29–39.

———

* Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

1. Tratando o mal pela raiz

Novo dispositivo implantável para o controle da dor

Um pequeno dispositivo de material orgânico baseado em uma bomba de íons eletrônica representa uma nova esperança para pessoas que sofrem de dor crônica, especialmente de dor neuropática, que é resultado de uma lesão ou uma disfunção do sistema nervoso periférico ou central. É o que sugerem os resultados de mais de dez anos de estudos que incluem publicações no *Nature Materials* e no *Science Advances*, por um grupo de pesquisadores da Universidade Suíça de Linköping em conjunto com o Instituto Karolinska, também da Suíça. Estes pesquisadores desenvolveram um dispositivo parecido com uma bomba iônica utilizada para a estimulação de células *in vitro* (em condições de laboratório).

Este dispositivo pode ser implantado junto à medula espinal, permitindo desta forma o alívio da dor. As informações da periferia são transmitidas através da medula espinal e processadas em estruturas cerebrais responsáveis pela tradução destas informações e geração da sensação do que entendemos como dor. Comparado a um marca-passo que envia impulsos elétricos ao coração, este dispositivo enviaria neurotransmissores (moléculas capazes de aliviar a dor) para o lugar exato onde a terminação nervosa dos nervos danificados entra em contato com a medula espinal. Isto significa que os impulsos capazes de gerar a sensação de dor que vêm da periferia, do local da lesão do nervo, não

mais chegariam ao cérebro e, desta forma, não haveria mais a sensação dolorosa. Adicionalmente, o implante apresenta benefícios de permitir o uso de dosagens menores de medicamentos e, ainda, acredita-se que há menor risco de desenvolver efeitos colaterais, uma vez que a administração da droga seria em um local específico para o controle da transmissão dolorosa.

No último estudo, publicado agora em 2015, o dispositivo foi implantado junto à medula espinal de maneira que era capaz de induzir a liberação do neurotransmissor inibitório γ-aminobutírico (GABA), cuja função natural é a de inibir estímulos como a liberação de substâncias que possam causar dor no sistema nervoso central. Esta bomba de íons foi testada em animais acordados e com movimentos livres e foi desenvolvida com um material eletrônico orgânico, que permite uma fácil aceitação pelo organismo vivo. Os animais que tiveram o dispositivo implantado e em uso apresentaram uma diminuição da dor frente a estímulos mecânicos se comparados aos animais sem o implante. Trata-se de um estudo pré-clínico desenvolvido apenas em roedores, mas os pesquisadores acreditam que dentro de 5 a 10 anos o dispositivo poderia estar disponível na clínica. De qualquer forma, os resultados são promissores e representam uma grande esperança aos 30% da população mundial que sofre de dor crônica.

Cássia Regina da Silva

Referências:

- Simon DT, Kurup S, Larsson KC, Hori R, Tybrandt K, Goiny M, Jager EW, Berggren M, Canlon B, Richter-Dahlfors A. Organic electronics for precise delivery of neurotransmitters to modulate mammalian sensory function. Nat Mater. 2009 8(9):742-6.
- Jonsson A, Song Z, Nilsson D, Meyerson BA, Simon DT, Linderoth B, Berggren, M. Therapy using implanted organic bioelectronics. Sci Adv. 2015 1(4):e1500039.

2. Paciente decide a quantidade de medicamento para dor aguda

Você quer mais medicamento?

A dor aguda aparece repentinamente em resposta a uma lesão e induz ao sofrimento, refletindo negativamente na qualidade de vida dos doentes. Para a mensuração da intensidade da dor existem escalas validadas em nível internacional. Um estudo em 207 pacientes com dor aguda grave exigindo administração de opioide por via intravenosa foi realizado e um protocolo simples de avaliação da dor com base em titulação foi utilizado, o protocolo (1+1+1+1), que consiste em perguntar ao paciente a cada trinta minutos se necessita de mais analgésicos.

Todos os pacientes receberam 1 mg de hidromorfona intravenosa e, 30 minutos mais tarde, foi perguntado se queriam mais medicação. Os pacientes que responderam sim receberam um adicional de 1 mg de hidromorfona intravenosa e a pergunta foi repetida novamente 30 minutos após isso. Aqueles que tiveram alívio da dor e recusaram mais medicamento, não receberam opioide adicional e foram perguntados novamente 30 minutos mais tarde. Cada paciente foi interrogado quatro vezes, proporcionando-lhes a oportunidade de receber até 4mg de opioide durante um período de até 4 horas.

A saturação de oxigênio, frequência respiratória, pressão arterial , e pulso foram medidas cada vez que os pacientes foram questionados se eles queriam mais remédios contra a dor e novamente aos 15 minutos após cada dose de hidromorfona intravenosa. Os eventos adversos foram definidos como: saturação de oxigênio inferior a 95%; a pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg; frequência respiratória inferior a 10 ciclos/min; e taxa de pulso menor que 50 batimentos/min. Após a avaliação de 4 horas, dos 207 pacientes, 114 receberam 1mg de medicamento, 78 receberam 2mg, 9 receberam 3mg e 6 receberam 4 mg.

A percepção da dor é subjetiva. A escala analógica visual e a escala numérica exigem alguma facilidade com números e sua interpretação. Já a escala não numérica utilizada neste estudo, perguntar ao paciente se quer mais medicação, pode ser mais fácil de compreender entre os pacientes levemente confusos, idosos e aqueles distraídos por consulta padronizada; pode também com pequenas doses de opioides minimizar os efeitos adversos, como náuseas, vômitos e a sensação de não estar totalmente no controle de si mesmos. O protocolo utilizado parece atravessar as barreiras tradicionais de comunicação, como a alfabetização, cultura, nível educacional e habilidade numérica.

Ieda Regina dos Santos

Referência: Chang AK, Bijur PE, Holden L, Gallagher EJ. Efficacy of an Acute Pain Titration Protocol Driven by Patient Response to a Simple Query: Do You Want More Pain Medication? Ann Emerg Med. 2015. pii: S0196-0644(15)00386-8.

3. Memória da dor

É possível esquecer a dor?

Sentir dor é uma condição humana e uma forma de sobrevivência. A dor física nos permite identificar coisas que podem causar dano imediato ou alertar de que alguma coisa no organismo precisa de cuidados. A dor emocional é semelhante à dor física, um alerta de que algo não está acontecendo de acordo com o que desejamos. Entre o estímulo que provoca dor emocional e a forma com que o ser humano responde à percepção criada, reside a oportunidade de resposta; ou seja, diante do sentimento da dor emocional, não tem a necessidade de transformar em sofrimento.

Existem mecanismos de memória para a dor, que são influenciados por diversos fatores: como o tipo e a duração da dor, a situação em que ocorreu, o impacto emocional e a condição psicológica do indivíduo, entre outros. Dessa forma, evidências recentes sugerem que situações em que envolvem uma situação emocional negativa podem ter impacto negativo na memória da dor, enquanto situações positivas teriam o efeito oposto. Embora o exercício físico frequentemente esteja associado à dor, evidências mostram que atletas de alto impacto apresentam maior tolerância à dor do que indivíduos não atletas. Situação semelhante ocorre com a dor oriunda de um trabalho de parto que, em geral, é uma experiência positiva para a mãe.

Com o objetivo de avaliar a memória da dor em maratonistas, um estudo foi realizado com sessenta e dois

indivíduos para avaliar a intensidade da dor e emoções logo após os participantes atingirem a linha de chegada e após três ou seis meses do término da competição. Os resultados obtidos sugerem que a dor induzida por correr uma maratona não é lembrada com precisão algum tempo depois, provavelmente por se tratar de uma experiência emocional positiva, agradável. Dessa forma, tanto correr uma maratona quanto experienciar um trabalho de parto podem influenciar a memória da dor e resultar em uma resposta subestimada, já que são experiências emocionalmente positivas, em contraste a outros tipos de dor provenientes de doenças ou procedimentos médicos dolorosos, por exemplo, que podem superestimar a dor.

Restabelecer o equilíbrio emocional perante um acontecimento que nos gera dor emocional implica ganhar consciência de todo o processo que conduz ao sofrimento. Com isso, pouco a pouco poderíamos “aprender” a implementar uma forma mais saudável de lidar com a dor.

Ieda Regina dos Santos

Referência: Babel P. Memory of pain induced by physical exercise. Memory. 2015 1-12. [Epub ahead of print]

4. Dieta rica em vegetais melhora dor neuropática diabética

Uma alimentação saudável pode ser a cura para pacientes

Na correria do dia a dia se torna frequente a substituição de uma alimentação saudável por refeições rápidas, os chamados *fast food*. Ter uma alimentação mais rápida e eficiente nem sempre é sinônimo de saúde e, pelo contrário, pode significar excesso de gordura/carboidratos e a falta de vitaminas e minerais essenciais para manter uma vida saudável. Dessa forma, a cada dia se torna frequente o aparecimento de transtornos e doenças metabólicas relacionados à desnutrição, diabetes, neuropatias e obesidade. Altos níveis de colesterol e glicose no organismo têm contribuído para problemas de circulação, cardíacos e respiratórios. Um dos mais preocupantes distúrbios

metabólicos é a Neuropatia Periférica Diabética, que acomete até 30% dos indivíduos e está associada a uma morbidade elevada. Essa doença causa dificuldade na locomoção, amputações, episódios de ansiedade e depressão. Esses fatores metabólicos advindos de uma alimentação desequilibrada dificultam o tratamento terapêutico da Dor Neuropática Diabética. A maioria dos pacientes com esta doença apresenta dormência nas extremidades e dores espontâneas. Neste trabalho recentemente publicado evidenciou-se a influencia de uma dieta baseada em vegetais com baixo teor calórico sobre a dor neuropática diabética. Os indivíduos com neuropatia diabética dolorosa foram aleatoriamente escolhidos e divididos em dois grupos, por 20 semanas. O grupo de intervenção foi convidado a seguir uma dieta de baixo teor de gordura, baseada em vegetais e suplementação com vitamina B12. O grupo controle foi convidado a tomar apenas o suplemento de vitamina B12, mas não recebeu nenhuma outra intervenção. Os pesquisadores relataram que os indivíduos que receberam a dieta vegetal tiveram perda de peso médio de 6,4 kg, além da sensibilidade na extremidade do pé melhorada. A diferença entre os grupos na melhora na dor, medida pelo questionário descrito por McGill, foi de 8,2 pontos.

No geral, as melhorias foram observadas tanto nos exames clínicos laboratoriais quanto na dor. Este estudo piloto sugere o potencial de uma intervenção dietética baseada em vegetais, mas não esclarece os mecanismos envolvidos na patofisiologia da dor neuropática diabética. Outros trabalhos comparativos recentes especulam os mecanismos pelo qual a dieta baseada em vegetais de baixo teor de gordura pode melhorar a dor neuropática. Os autores afirmam que ela pode favorecer a sensibilidade à insulina e, assim, controlar a doença. Embora novos estudos ainda

sejam necessários, fica evidente que uma boa alimentação é sinônimo de saúde e bem estar.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Bunner AE, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E, Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. Nutr Diabetes. 2015 5:e158. doi: 10.1038/nutd.2015.8.

5. Doença que afeta as articulações

Osteoartrose: o que é?

É uma doença que afeta as articulações, caracterizando-se por degeneração das cartilagens, que pode ser acompanhada de alterações nas estruturas ósseas vizinha, podendo agir de forma progressiva. As articulações mais atingidas são as das mãos, joelhos, coxofemurais e da coluna. Tal desgaste pode causar desconforto - como dor ao dobrar as articulações atingidas. Osteoartrose é a mais comum das doenças reumáticas que se manifesta em ambos os sexos. A maioria das pessoas com mais de 60 anos têm algum grau de OA, mas também afeta pessoas na faixa dos 20 a 30 anos. A intensidade das queixas aumenta progressivamente com a idade.

Causas

Cada articulação possui um "amortecedor natural" na forma de cartilagem. Este "amortecedor" protege as extremidades dos ossos e reduz o atrito nas articulações saudáveis. Em geral, à medida que envelhecemos nossas articulações se tornam rígidas e a cartilagem pode se tornar mais vulnerável ao desgaste. Ao mesmo tempo, o uso repetitivo de articulações ao longo dos anos irrita a cartilagem. Se a cartilagem se deteriora o suficiente, o osso passará a

esfregar contra osso, causando dor e redução na amplitude de movimentos.

Normalmente a osteoartrose primária ou idiopática se instala sem causas aparentes, mas muitos estudos mostram que o surgimento está muito relacionado com obesidade, esforços físicos repetitivos e alguns esportes, como o futebol.

Já os quadros de osteoartrose secundária instalam-se como consequência de traumas, doenças reumatológicas inflamatórias, necrose óssea, injeções intra-articulares repetidas de cortisona, doenças congênitas do esqueleto, doenças metabólicas e endócrinas, e de enfermidades em que haja comprometimento dos nervos periféricos, por exemplo.

Sintomas

Os sintomas da osteoartrose, normalmente permanecem leves por muito tempo e tendem a desenvolver lentamente. O sintoma mais comum é dor nas articulações ao serem movimentadas, que costuma se instalar sem causa aparente e aumenta de intensidade no decorrer da evolução da doença. Inicialmente, nas fases iniciais da doença, a dor surge com o movimento das articulações e logo passa, mas com o decorrer do tempo pode ser persistente mesmo o indivíduo estando parado. As articulações afetadas também podem apresentar enrijecimento e diminuição da mobilidade. Quando a osteoartrose afeta as mãos, algumas pessoas desenvolvem alargamentos ósseas nos dedos, que podem ou não apresentar dor.

Como diagnosticar osteoartrose

Para o médico fazer um diagnóstico preciso, será necessário que o paciente descreva os sintomas em detalhes, incluindo a localização e frequência da dor. O médico irá examinar as articulações afetadas e provavelmente pedirá um raio-X ou outros exames de imagem para ver quanto dano há, e para descartar outras condições comuns. Além isso, o médico pode sugerir exames de sangue para descartar outras formas de artrite.

Tratamento

Ainda não existe tratamento para parar ou reverter a erosão da cartilagem nas articulações, mas existem maneiras de melhorar a função articular. Uma das maneiras são os exercícios para aumentar a flexibilidade e fortalecer os músculos ao redor das articulações afetadas. Além disso, também pode ser aplicado compressas frias ou quentes para aliviar a dor.

Após a instalação da osteoarrtite, o principal objetivo do tratamento é aliviar os sintomas e permitir que os portadores tenham uma vida normal, sem dor ou limitações dos movimentos. Para tanto, a indicação de analgésicos é útil, embora normalmente sua ação seja rápida. Já o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) deve restringir-se à eventualidade de instalar-se ao surgimento de um quadro inflamatório no local, já que os uso constante dos AINES pode provocar sérios efeitos colaterais, quando utilizados por longos períodos.

Em casos selecionados, o tratamento é cirúrgico. As intervenções mais frequentes são: artroplastia (substituição parcial ou total da parte destruída por uma prótese), artrodese (fusão cirúrgica de dois ossos, usada

principalmente na coluna), osteoplastia (retirada e limpeza cirúrgica da parte óssea deteriorada).

Recomendações

- Descansar por algum tempo durante o dia e depois de atividades que solicitem a articulação acometida pela osteoartrose;
- Usar dispositivos de apoio tais como talas de dedos ou joelheiras, para reduzir o impacto sobre as articulações e aliviar a dor. Se o paciente apresentar dificuldade em caminhar, fazer uso de bengalas, muletas e andadores. Para as pessoas com osteoartrose na coluna vertebral é recomendável que faça uso de um colchão firme;
- Adotar uma postura cuidadosa ao sentar-se, levantar objetos e andar, para evitar posições forçadas que sobrecarreguem as articulações;
- Evitar atividades que promovam impactos repetitivos e carregar pesos;
- Usar sapatos confortáveis que ofereçam boa base de apoio;
- Praticar exercícios que fortaleçam a musculatura para conferir estabilidade às articulações;
- Atentar para o controle do peso corporal.

Miriam das Dores Mendes Fonseca

Fontes:

- http://www.webmd.com/osteoarthritis/ss/slideshow-osteoarthritis-overview

- http://www.osteoartrose.com.br/tm_diferencas.php

6. Doença de Alzheimer e conectividade funcional de regiões cerebrais na percepção de dor

Neurodegeneração pode ser responsável pela percepção alterada de dor

Como mencionado na edição 178, pacientes com demência, condição comum entre idosos hospitalizados, parecem apresentar dificuldade não somente para expressar a sensação dolorosa, mas até mesmo para percebê-la ("Pessoas com demência internados em leitos de hospitais gerais", Dor On Line nº 178). Naquela edição, o estudo verificou em diferentes hospitais ingleses que pacientes dementes apresentavam alterações de humor associadas à presença de dor, sendo esta pouco controlada, apesar do uso de medicamentos. Além disso, também houve correlação entre a progressão da idade e a presença de dor nos pacientes. Neste sentido, em outro estudo foi relatado que pacientes com doença de Alzheimer (DA) recebem menos analgésicos e relatam menos dor que indivíduos da mesma idade e sem esta demência.

Neste estudo, para examinar o impacto da DA na nocicepção destes pacientes, foi avaliada por meio de imagens de

ressonância magnética funcional (fMRI) a conectividade funcional, ou sincronicidade de ativação, entre regiões associadas aos aspectos cognitivos, sensoriais e emocionais da dor. Acredita-se que estes indivíduos possam apresentar capacidade menor de sentir dor devido a alterações em áreas centrais relacionadas à transmissão e processamento nociceptivo, possivelmente resultantes de neurodegeneração.

Uma das análises realizadas identificou alterações em regiões com conectividade funcional significativa com o córtex pré-frontal dorsolateral direito (DLPFC), área relacionada com a modulação cognitiva da dor, assim como de outras 17 regiões predefinidas de processamento da dor. A comparação entre grupos revelou que há uma conectividade funcional aumentada entre a DLPFC e o córtex cingulado medial, a substância cinzenta periaquedutal, tálamo, hipotálamo e muitas áreas motoras em pacientes com DA em comparação ao grupo controle. Da mesma forma, a conectividade funcional intra-regional mostrou-se aumentada em três pontos: o DLPFC-R, hipotálamo e a substância cinzenta periaquedutal (PAG).

A conectividade aumentada em pacientes com DA pode ser interpretada em termos de capacidade reduzida dos pacientes em interpretar o input sensorial desagradável de dor. Os resultados deste estudo mostram que pode haver uma correlação entre a dor e processos cognitivos em pacientes com doença de Alzheimer.

Anne Karoline Schreiber

Referência: Cole LJ, Gavrilescu M, Johnston LA, Gibson SJ, Farrell MJ, Egan GF. The impact of Alzheimers disease on the functional connectivity between brain regions underlying pain perception. Eur J Pain. 2011 15(6):568.e1-11.

7. Papel do receptor GPR84 na dor neuropática

Atividade imunomodulatória do receptor acoplado à proteína G

GPR84 (G *protein receptor* 84) é um receptor órfão pertencente à superfamília das rodopsinas e é acoplado primariamente à proteína Gαi/o. Ele é expresso majoritariamente em tecidos hematopoiéticos, como a medula óssea, pulmões, baço e linfonodos. No sistema nervoso central, no entanto, sua expressão se restringe exclusivamente às células imunes periféricas (CD45+) e microglia. Embora já tenha sido identificado há praticamente uma década, pouco se sabe sobre seu papel funcional. De acordo com sua expressão restrita às células imunes, alguns grupos de pesquisa têm postulado que o GPR84 exerce um papel imunomodulatório, já que se sabe que ele pode mediar quimiotaxia e a liberação de TNFα e IL-12 por macrófagos e IL-8 por granulócitos.

Nesse sentido, um importante grupo de pesquisa da *University College of London* publicou um trabalho recente mostrando o papel do receptor GPR84 na dor crônica neuropática. Eles geraram um animal nocaute para o receptor e mostraram que, embora o limiar basal de resposta nociceptiva desses animais fosse idêntico ao animal WT (*wild type* – sem modificação genética), a ausência do receptor GPR84 determinou uma redução significativa no desenvolvimento da hipernocicepção neuropática mecânica

e térmica após indução de neuropatia periférica experimental (*partial sciatic nerve ligation*, PSNL). Sabendo que GPR84 está envolvido na liberação de IL-12, importante citocina que favorece a diferenciação de linfócitos T helper para o padrão Th1, os pesquisadores mostraram que, de fato, GPR84 é responsável pelo favorecimento de uma condição inflamatória durante a neuropatia. Sua sinalização promove redução da expressão de arginase-1 e de AMPc, além do aumento da liberação de IL-1β, TNFα e IL-6 por macrófagos, confirmando um perfil pró-inflamatório de atividade do GPR84, embora não haja alteração na atividade e/ou número de células imunes periféricas ou microglia na medula espinal.

Sabemos que muitos estudos têm sido feitos nessa área e, em breve, certamente teremos mais informações a respeito dessa família, GPR, e sua influência nas vias fisiopatológicas da dor.

Andreza Urba de Quadros

Referência: Nicol LS, Dawes JM, La Russa F, Didangelos A, Clark AK, Gentry C, Grist J, Davies JB, Malcangio M, McMahon SB. The Role of G-Protein Receptor 84 in Experimental Neuropathic Pain. J Neurosci. 2015 35(23):8959-69.

8. Ativação dos canais KCNQ periféricos aliviam a dor da gota

Benzbromarona e o seu papel no alívio da dor periférica

A gota é uma doença que afeta cerca de 2% da população ocidental e é caracterizada pelo excesso de ácido úrico no sangue e pela deposição de cristais de urato monossódico nas articulações, gerando um quadro de dor inflamatória intensa, principalmente nas articulações mais periféricas. A benzbromarona (BBR) é utilizada para o tratamento da gota e, além dela, outras duas drogas de primeira linha são usadas para o tratamento crônico da doença, o alopurinol (ALO) e a probenecida (PRB). Entretanto, para episódios agudos da gota usam-se anti-inflamatórios e analgésicos.

O objetivo deste estudo desenvolvido por pesquisadores chineses foi avaliar em modelos *in vitro* e em modelos animais de dor inflamatória e de gota, se BBR , além de diminuir o urato, também possui efeitos analgésicos por agir

em canais KCNQ periféricos e se a ativação destes contribui para o alívio da dor.

Nos testes *in vitro* (estudos eletrofisiológicos) foi demonstrado que a BBR apresenta efeitos de potenciação de alguns subtipos de canais KCNQ. Ainda, observou-se que a inibição destes canais por mediadores inflamatórios resulta em um excesso de excitabilidade de neurônios sensoriais e da dor inflamatória e que a BBR suprime efetivamente o excesso de excitabilidade destes neurônios, demonstrando assim seu potencial efeito analgésico. Os resultados obtidos em modelo de dor inflamatória induzida tanto por formalina quanto por cristais de urato monossódico em ratos foram consistentes com os testes *in vitro*, pois a administração de BBR nestes modelos diminuiu os escores de nocicepção medidos por meio dos parâmetros de comportamentos nociceptivos.

A BBR é um medicamento amplamente utilizado para o tratamento da gota e apresenta ótimos resultados, relacionados à inibição de transportadores de urato, pois há diminuição da deposição de cristais desta substância nas articulações. Os novos achados indicam que a potenciação de canais KCNQ periféricos pode ser a base da atividade da BBR no alívio da dor inflamatória.

Thatiane Sandielen Lima Soares

Referência: Yueming Zheng, Haiyan Xu, Li Zhan, Xindi Zhou, Xueqin Chen, Zhaobing Gao. Activation of peripheral KCNQ channels relieves gout pain. Pain. 2015 156(6):1025-35.

9. Inibidor de serina protease (SerpinA3N) atenua a dor neuropática

A inibição da leucócito elastase derivado de células T

A dor neuropática é um problema clínico importante, intratável e sua patofisiologia não está bem compreendida. Vários trabalhos têm sido realizados no intuito de avaliar a relação entre a expressão de genes e a modulação da dor neuropática, e muitos destes estudos permitiram a identificação de novos alvos para a terapia da dor. Entretanto, devido à expressão diferencial de centenas de genes tanto em animais sham (não operados) quanto em grupos com lesão de nervo, há uma dificuldade na validação da relação da especificidade da alteração na expressão gênica e os mecanismos da modulação da dor neuropática.

No intuito de elucidar possíveis mecanismos envolvidos na dor neuropática, um trabalho foi realizado usando duas linhagens de ratos geneticamente similares, mas geneticamente segregadas como resultado de cruzamentos seletivos para desenvolvimento de hipersensibilidade. Assim, baseado em um estudo realizado anteriormente a este, após indução de neuropatia alguns animais apresentavam sinais de desenvolvimento de hipersensibilidade, outros animais não. Portanto, foram realizados cruzamentos entre os animais responsivos a

indução de neuropatia, e cruzamentos entre animais que não eram responsivos, gerando as duas linhagens de animais. Com base nos dados de que alguns animais não respondiam à indução de neuropatia, pesquisadores foram avaliar quais possíveis genes estariam regulando esta ausência de sensibilidade após indução de neuropatia.

A SerpinA3N, um inibidor de serina-protease, foi regulada positivamente nos gânglios da raiz dorsal (DRGs) após a lesão do nervo. Além disso, animais geneticamente modificados que não apresentavam SerpinA3N, mostraram um maior desenvolvido na alodinia mecânica quando comparados aos animas do tipo selvagem (WT) após indução de neuropatia. Além disso, animais submetidos à indução de neuropatia, após receberem injeções intratecais de SerpinA3N, apresentaram redução na alodinia mecânica quando comparados ao grupo controle.

Como possíveis mecanismos de ação da SerpinA3N, foi avaliado a relação entre a infiltração de Linfócitos T no DRG após a lesão do nervo e a liberação de elastase de leucócitos (LE), e foi observado que a liberação de LE foi inibida por SerpinA3N derivado de neurônios presentes nos DRGs. A perda genética de LE ou aplicação exógena de um inibidor de LE (Sivelastat) em animais WT, após indução de neuropatia, atenuaram a alodinia mecânica neuropática. Em resumo, o trabalho veio sugerir um novo papel clinicamente relevante para um membro da superfamília de serpina e elastase de leucócitos e confirma a íntima relação de funcionamento entre os neurônios e as células T na modulação da dor neuropática.

Miriam das Dores Mendes Fonseca

Referência: Vicuña L, Strochlic DE, Latremoliere A, Bali KK, Simonetti M, Husainie D, Prokosch S, Riva P, Griffin RS, Njoo C, Gehrig S, Mall MA, Arnold B, Devor M, Woolf CJ, Liberles SD, Costigan M, Kuner R. The serine protease inhibitor SerpinA3N attenuates neuropathic pain by inhibiting T cell-derived leukocyte elastase. Nat Med. 2015 21(5):518-23.

10. Estudos analgésicos sobre a dor muscular tardia

Como melhorar ensaios clínicos na fisioterapia e educação física

Com uma revisão completa das literaturas disponíveis sobre a dor muscular tardia, aquela provocada por atividades físicas e estimulação repetitiva de certos músculos, foi percebido que não houve, de fato, um estudo com resultados confiáveis e controlados. O atual artigo sobre a dor muscular foi baseado nestas pequenas falhas e buscou evidenciar erros que levam à falsa análise. Ao tratar estes possíveis erros no ensaio clínico, foi possível evidenciar que o tratamento com o diclofenaco de sódio em gel a 1% é um analgésico eficaz para esta dor muscular tardia através de uma pesquisa clínica confiável.

Para que esse estudo pudesse ser feito foram selecionadas, de início, 56 pessoas; para uma melhor seleção e melhor controle, os fisioterapeutas e a equipe fizeram seleções mais específicas, como por exemplo: eliminar pessoas que não estavam entre os 18 e 35 anos, que tinham algum problema físico ou doenças hereditárias, que praticassem atividades físicas regularmente, entre outras seleções. Dos 56 apenas 24 foram aceitos para o experimento. Neste grande grupo de 24 voluntários existiam sensibilidades diferentes de dor, que variavam da moderada à severa; estes 24 voluntários se dividiram em dois grupos de 12 pessoas selecionadas aleatoriamente, onde 12 receberam placebo e as outras 12 a pomada contendo o fármaco. Para avaliar a dor esses pacientes antes, durante e após o estudo foram selecionadas escalas mais flexíveis ao paciente e não somente uma escala.

Foi percebido que falhas que provocam erro aos artigos começam com a parte orçamentária, que acarretam outras falhas maiores; um exemplo disto é o custo de manter pacientes monitorados em um hospital durante todo o experimento. Sem o monitoramento de técnicos eles têm que continuar a experiência em casa, o que não é completamente seguro, pois às vezes não passam a quantidade certa do remédio ou até mesmo esquecem de passá-lo. Outro erro que leva à falha no cálculo da dor é a utilização errada das escalas de dor, tornando impossível saber como o medicamento ou o placebo funcionaram e modificando estes resultados entre falsamente positivo ou falsamente negativo.

Portanto, fica evidente que passos simples como: escalas corretas, monitoramento seguro dos pacientes, termos de consentimento lidos adequadamente, estimulação da sensibilidade para a identificação do placebo ou remédio e explicação exata do experimento foram de total importância

para o sucesso deste estudo demonstrando a eficácia analgésica do diclofenaco de sódio em gel a 1% (DSG 1%).

Mirelle Falcão Barreto

Referência: Singla N, Desjardins PJ, Cosca EB, Parulan C, Arriaga A, Poole KC, Batz DM, Chang PD. Delayed-onset muscle soreness: a pilot study to assess analgesic study design features. Pain. 2015 156(6):1036-45.